

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1956

THÈSE

N°

91

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel, Paul, Léon CLERBOIS

Né le 13 Juin 1925 à ROSNY-sous-BOIS (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

VALEUR DES AEROSOLS DE TRYPSINE
DANS LE TRAITEMENT
DE CERTAINS ASTHMES

Président : Monsieur MOUQUIN (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI*

1956

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1956

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michel, Paul, Léon CLERBOIS

Né le 13 juin 1925 à Rosny-sous-bois (Seine)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

VALEUR DES AEROSOLS DE TRYPSINE
DANS LE TRAITEMENT DE CERTAINS ASTHMES

-:-

Président : Monsieur MOUQUIN (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1956.



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, DELBET, GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	GASTINEL
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports }	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	VERNE
Cancérologie médicale, sociale	
Carcinologie	OBERLING
Chimie Médicale	
Hôtel-Dieu	BROCC
Cliniques Chirur. Broussais	G. d'ALLAINES
Salpêtrière	MONDOR
Cochin	QUENU
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique }	{ MERLE d'AU- BIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chirurgicale infan- tile et d'orthopédie }	FEVRE
Clinique chir. pleuro-pulmon.	MONOD
Clinique de la Tuberculose	BERNARD
Clinique de neuro-chirurgie	{ PETIT- DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques }	DEGOS
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux }	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET

Clinique des maladies mentales } et de l'encéphale }	DELAY
Clinique du diabète sucré et des } maladies de la nutrition }	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO
Cliniques Médicales	BENARD LAROCHÉ MOREAU de GENNES
Clinique méd.hydro-climat.thér.	J. BESANÇON
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R.
Cliniques obstétricales	LANTUEJOL LEVY-SOLAL LACOMME
Clinique Ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stonatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd.et de la Chir.	N...
Histologie	CHAMPY
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	BARIET
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch.t.pers.)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires(c. t.pers.)	RICHER
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	MOULONGUET
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.-- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES
MM. MM.

Anatomie	(N..) (DEBEYRE (DELMAS		(HUGUIER (LAURENCE (LEGER
	(Melle GAU-		(LORTAT-JACOB
Ana. Path.	(THIER-V.	Pat. chirur.	(OLIVIER
	(BUSSER		(PADOVANI
	(GOUYGOU		(POILLEUX
Bactériologie	(FASQUELLE		(ROUX
	(NEVOT		(RUDLER
Biol. méd.	(BOURLIERE		(VERNE
	(EMTORI	Pat. expéri-	
Chimie méd.	(JAYLE	mentale)	
	(SCHAPIRA		(BERNARD
Dermato-sy-	(DUPERRAT		(BOUDIN
phlographie)			(CASTAIGNE
	(BULLIARD		(CONTÉ
Histologie	(COUJARD		(DECOURT
	(N..		(DOMART
Hydrologie	(DEBRAY		(DREYFUS
	(BOYER		(FAUVERT
Hygiène	(DEPARIS	Pat. médicale	(HAMBURGER
Médecine)	(DEROBERT		(KOURILSKY
légale et	(GAULTIER		(LAMOTTÉ
du Trav.)	(HADENGUE		(LAROCHE
Neurochir.	(DAVID		(MILLIEZ
Neurologie	(de SEZÉ		(PEQUIGNOT
	(GRASSET		(PEPRAULT
	(LEPAGE		(RAMBERT
	(MAYER		(THIEFFRY
Obstétrique	(MERGER		(TURIAT
	(MORIN		(JOSEPH
	(RAVINA	Pédiatrie	(LAPLANE
	(VARANGOT		(N...
Ophtalmo-	(OFFRET	Pharmacologie	(Mêlé LEVY
logie)	(DESVIGNES		(CHEYMOL
Orthopédie	(JUDET		(BARGEON
Oto-rhino-	(HALPHEN	Physiologie	(PARROT
laryngo)	(AUBRY		(DJOURNO
	(MADURO	Physique)	(GOUGEROT
Parasito.	(BRUMPT	médicale)	
Parasito.)	(CHABAUD	Pncumo-	
colon.		phtisiol.)	(KREIS
	(ABOULKER	Psychiatrie	(BARUK
Pat. chir.	(BAUMANN	Psychiatrie)	(MICH AUX
	(GOSSÉT	infantile)	

	MM		MM.
Stomato.....	{ CHAPUT Mme	Thérapeutique.....	PERRAULT
	{ CERNEA	(chargé de l'ens.)	
Urologie.....	KUSS		

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. BRINDEAU (Obstétrique), GATELLIER (Clinique chirurgicale), LE LORIER (Obstétrique), VAUDÉS-CAL (Obstétrique).

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT.

	MM		MM
Clinique)	{ AMELINE	Clinique)	{ BROUET
chirur.)	{ PATEL	médicale)	{ HAGUENEAU
	{ SICARD		{ MARCHAL
Clinique)	ECALLE		{ SOULIE
obstét.)			
Clinique)	RENARD		
ophtal.)			
Urologie.....	COUVELAIRE		

--:-

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

--:-

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
Bibliothécaires (Melles DUMAITRE
LE NOIR
METIN
QUIEVREUX

--:-

Par délibération en date du 9 décembre 1798
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à leurs
auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
approbation ni improbation.

--:-

A mes chers Parents,

En témoignage de ma
profonde reconnaissance.

A ma Femme,

Avec toute ma tendresse.

A ma Famille,

A mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur MOUQUIN

Professeur de Cardiologie à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de notre respectueu-
se reconnaissance.

A mes Maîtres

Monsieur le Professeur MONDOR
Monsieur le Professeur CHABROL
Monsieur le Professeur MENEGAUX
Monsieur le Professeur PASTEUR-
VALLERY-RADOT
Monsieur le Professeur LEVY-SOLAL
Monsieur le Professeur RICHET
Monsieur le Professeur BARIETY
Monsieur le Professeur TURPIN
Monsieur le Professeur DEGOS
Monsieur le Professeur ALAJOUANINE

Monsieur le Professeur Agrégé RUDLER
Monsieur le Professeur Agrégé COMTE
Monsieur le Professeur Agrégé PEQUIGNOT

A Monsieur le Docteur LAUGA

Chirurgien-Chef de l'Hôpital de
Mostaganem

Hommages respectueux.

VALEUR DES AEROSOLS DE TRYPSINE
DANS LE TRAITEMENT DE CERTAINS ASTHMES

- :-

- I -

INTRODUCTION

-:-

Dans le traitement de l'asthme, on cherche entre autres buts à obtenir une fluidification des sécrétions bronchiques. Pour l'obtenir, diverses substances ont été utilisées. Il est évident qu'un mode d'introduction récemment mis au point, l'aérosol-thérapie, en permettant d'amener la substance médicamenteuse au contact de la muqueuse bronchique hypersécrétante, a beaucoup amélioré les résultats que l'on pouvait attendre de substances introduites jusque là par voie orale, sous-cutanée, ou intra-musculaire.

Ce n'est également que ces dernières années que l'on a pu disposer d'une substance enzymatique hautement protéolytique, la trypsine cristallisée, pure, obtenue à partir du pancréas de mammifère et qui se trouve dans les conditions normales dans le tractus digestif.

Cet enzyme possède un large spectre d'action protéolytique sur les protéines, les peptones, et aussi sur la mucine et la fibrine intestinales et respiratoires. On devait donc bientôt chercher à utiliser ces propriétés dans la fluidification des sé-

crétions trachéobronchiques, et cela d'autant plus que la trypsine cristallisée ne digère pas la muqueuse vivante.

Les premiers essais thérapeutiques réalisés avec la trypsine nous paraissent avoir été des applications locales du produit au cours du débridement d'empyèmes fibro-purulents, sur les cavités opératoires afin d'assurer la dissolution des caillots de sang et des flocons de fibrine et en particulier en chirurgie thoracique pour tuberculose.

Les asthmes bronchiques se compliquent souvent de bronchite infectieuse, de bronchiectasies, contre lesquelles il s'agit de lutter tant pour les troubles fonctionnels qui sont importants, que pour les complications infectieuses locales et générales susceptibles de venir encore aggraver l'évolution de la maladie.

Si la suppression ou l'atténuation des sécrétions bronchiques ne représente qu'une partie du traitement de l'asthme, et, dans le cas de la trypsine, représente plus un acte symptomatique qu'étiologique, il est par ailleurs certain qu'aussi longtemps que les bronches seront obstruées par des bouchons de fibrine, de mucus, on ne pourra escompter une amélioration. Ces obstructions sont le point de départ d'actions réflexes qui aggravent encore la situation, et localement, elles provoquent au niveau de la muqueuse un état d'hyperémie et éventuellement de supuration incompatible avec une évolution favorable.

Il est donc très important de posséder un moyen de nettoyage des conduits bronchiques; si la broncho-aspiration réalise un

soulagement certain, elle ne peut être indéfiniment répétée, et, surtout, elle ne sera efficace que si précisément les sécrétions endobronchiques sont suffisamment fluides pour pouvoir être prises par le tube d'endoscopie.

La fréquence de l'asthme, les difficultés si souvent rencontrées dans son traitement, la valeur théorique et des aérosols et de la trypsine, les premiers succès thérapeutiques rapportés dans cette indication particulière, autant de faits qui nous ont incité à entreprendre, dans une étude d'ensemble, des recherches susceptibles d'établir un bilan au moins provisoire des aérosols de trypsine dans le traitement de l'asthme.

Nous nous proposons tout d'abord de considérer la nature de la trypsine et son mode d'action sur les paquets fibrineux, les coagulum purulents de surface, les exsudats, tels qu'on les rencontre dans les conduits bronchiques chez les asthmatiques.

Puis nous exposerons la technique et la posologie des aérosols de trypsine dans le cas particulier du traitement de l'asthme et de ses complications .

Nous passerons ensuite aux indications et aux résultats obtenus par l'aérosol-thérapie de trypsine chez l'asthmatique, sans omettre les incidents signalés.

- II -

LA TRYPSINE

-:-

C'est en 1867 que KUHNE découvrit la trypsine. Mais ce n'est que ces dernières années qu'elle a été utilisée dans le traitement de certaines dysfonctions de la sécrétion du pancréas externe.

Le trypsinogène est en effet une des sécrétions exocrines du pancréas ; activé par l'entérokinase intestinale, il est transformé en trypsine. Beaucoup d'obscurités planent encore sur la nature chimique de l'entérokinase, sur son origine et son mécanisme de formation. On sait simplement que l'entérokinase peut être extraite de la muqueuse intestinale, mais elle n'apparaît dans le tube digestif qu'en présence de sécrétions pancréatiques. Elle en disparaît chez les pancréatectomisés.

On sait aussi que la sécrétion pancréatique est sous la dépendance de la sécrétine, laquelle a pour origine le duodénum. C'est une hormone qui agit et sur le volume du liquide sécrété et sur sa teneur en sels, auxquels elle doit son pouvoir tampon alcalin. La pancréozymine, autre hormone, règle la teneur qualitative en enzyme de la sécrétion pancréatique. Il existe enfin un chymotrypsinogène, et une

chymotrypsine.

La trypsine active peut être obtenue directement de la pulpe pancréatique ; la lyse cellulaire est en effet très rapide, ce qui transforme le trypsinogène en trypsine. Cette lyse encore libère en quantité importante l'entérokinase, qui complète la formation de la trypsine.

Celle-ci est une poudre pailletée blanc ivoire, assez thermolabile, stable à 0°, détruite en quelques minutes au-dessus de 70°. C'est une protéine d'un poids moléculaire de 34.000, hydrosoluble, soluble également dans l'alcool, les solutions salines faibles, la glycérine hydratée ; l'alcool fort, les sulfates de Na, NH_3 et Mg saturés la précipitent.

La trypsine a son maximum d'activité en milieu neutre, à pH 7, dans une marge allant de pH 5 à pH 9. En solution, elle perd rapidement de son activité, laquelle s'exerce sur les protéines, dénaturées ou non, sur certaines peptones, sur la mucine respiratoire, sur la mucine intestinale, sur la fibrine. La dégradation aboutit aux petits polypeptides et aux acides aminés assimilables.

La préparation industrielle de la trypsine se fait à partir de la poudre de pancréas de porc, de boeuf, ou de mouton. Mais étant donné sa grande fragilité, il faut opérer sur les organes immédiatement congelés. Le titrage de son pouvoir protéolytique s'effectue soit sur un étalon de fibrine de porc desséché, en volume de soude décinormale de neutralisation, ou en évaluation colorimétrique de la dégradation de l'hémoglobine.

L'action lytique de la trypsine sur la fibrine, le sang coagulé, s'étudie in vitro dans les conditions suivantes : des fragments de peau, de fascia, de vaisseaux, de muscles sont broyés finement, et séparés en masses de un gramme chacune, placées dans un flacon contenant 250 mg de trypsine dissoute dans 25 cc de phosphate tampon à pH 7,1. D'autres fragments sont placés dans un second flacon, ne contenant que le solvant de la trypsine. Les flacons sont placés en étuve à 37° pendant soixante douze heures. Le flacon témoin est intact, les flacons contenant de la trypsine montrent l'action de l'enzyme, avec un maximum de digestion dans les vingt quatre premières heures, et une action maxima sur les muscles devenus une masse gélatineuse et friable ; les autres tissus n'ont subi qu'une digestion partielle.

Sur les coagulum purulents de surface, sur les paquets fibrineux, la lyse est rapide, s'amorçant en quelques minutes. Après quelques heures, les exsudats sont devenus purement séreux. L'action s'exerce également sur la flore microbienne, avec diminution numérique des germes, et finalement leur disparition. On attribue cette action bactéricide à l'augmentation de puissance des éléments humoraux de défense et à la disparition des débris, puisque la trypsine n'a par elle-même aucun pouvoir bactériologique. Ainsi, tous ces éléments concourent à un bourgeonnement rapide des plaies.

Lorsqu'il s'agit , comme dans le cas particulier qui nous intéresse ici, d'une action à développer dans une cavité du corps, le conduit endobronchique, il faut observer certaines règles. Comme dans les applications externes d'ailleurs, l'activité tryptique sera optima dans les limites d'un pH

allant de 6,8 à 7,5. Il faut donc l'utiliser avec une solution tampon de phosphate. La température du corps inactive rapidement la trypsine, ce qui est important dans le traitement de l'asthme. Enfin il faut compter avec l'élément temps, puisque la trypsine perd 75 pour 100 de son activité en trois heures.

Autre fait à retenir, injectée dans une cavité close que l'on a pour but de déterger, la trypsine, par son pouvoir protéolytique, provoque une réaction à l'histamine. Il faut donc se protéger contre celle-ci par l'administration d'un anti-histaminique.

En dehors d'une action directe sur la digestion, la trypsine possède un pouvoir protéolytique qui lui confère un grand nombre de propriétés. L'action protéolytique a en effet des conséquences favorables. Lorsque la trypsine est administrée en aérosols, elle est mise plus ou moins en contact avec le sang dans les alvéoles pulmonaires, ce qui ne paraît pas entraîner d'inconvénients.

Car la trypsine agit sur la coagulation sanguine, mais les doses relativement faibles de trypsine favorisent la transformation de la prothrombine en thrombine. Si l'on injecte dans la veine des doses importantes de trypsine, on obtient, au contraire, un retard de coagulation par suite de l'altération de certaines protéines plasmatiques, et une augmentation de l'activité du plasminogène ; mais cette voie, très dangereuse, ne saurait être utilisée en clinique humaine.

Sur la pression artérielle, la trypsine agit comme hypotenseur faible, en rapport

avec une certaine réaction histaminique entraînant une accélération du pouls et une élévation thermique.

Le pouvoir anti-anaphylactique de la trypsine est bien connu. Et cependant, l'enzyme libère de petits polypeptides et des produits de dégradation, au nombre desquels figure l'histamine. Or, ce sont là des facteurs de sensibilisation. Malgré sa grande pureté, la trypsine dont nous disposons actuellement renferme de faibles traces de protides, suffisantes pour entraîner l'apparition de malaise chez les sujets traités.

Point important dans l'administration de la trypsine par aérosols, l'action locale de la trypsine sur les tissus vivants n'est pas nocive aux concentrations utilisées. Un inhibiteur spécifique de la trypsine, des substances qui atténuent l'activité de l'enzyme, suffisent à éviter toute lésion de la muqueuse bronchique ; seules les muqueuses des voies aériennes supérieures peuvent être transitoirement irritées.

Il ne semble donc pas exister d'arguments contre l'emploi de la trypsine, en particulier aux doses faibles que comporte la voie d'administration par inhalation d'aérosols.

Ainsi, la trypsine cristallisée hautement purifiée, provenant du pancréas de mammifère, possède un large spectre d'action protéolytique avec pour produits de la dégradation, de petits polypeptides et quelques amino-acides. Mais la trypsine cristallisée ne digère pas les tissus vivants, puisque le sérum et les cellules vivantes contiennent des inhibiteurs spécifiques de l'action de la trypsine, et aussi des inhibiteurs non spécifiques qui agissent en tant que mécanisme de protection vis-à-vis de la

digestion protéolytique.

Cette digestion sélective, ajoutée à l'absence de sensibilité ou de pouvoir antigénique, a donné à la trypsine une haute valeur et justifié les essais réalisés en thérapeutique humaine.

Des recherches expérimentales ont constitué la seconde étape de l'histoire clinique de la trypsine. LIMBER avait constaté qu'in vitro 50.000 unités de trypsine cristallisée entraînent une liquéfaction rapide, spectaculaire, d'échantillons d'expectoration épaisse prélevée chez des tuberculeux pulmonaires évolutifs. La lyse se traduit par une diminution de la viscosité de l'expectoration. A l'examen microscopique, LIMBER dit avoir constaté, sur l'expectoration colorée au mucicarmin et soumise à l'action de la trypsine, une transformation en une lame homogène de masses petites, rondes, irrégulières, mais avec les cellules, les bacilles encore reconnaissables au bout de trois heures d'activité trypsinique.

LIMBER a soumis vingt trois lapins à des applications d'aérosols de trypsine sans enregistrer un seul décès, ni même des signes de malaise. L'arbre trachéo-bronchique et le parenchyme pulmonaire sont apparus normaux à la suite de ces traitements. Dans une autre série d'expériences, on a prélevé l'arbre trachéo-bronchique de douze lapins, la trachée a été sectionnée longitudinalement. Une moitié a été soumise à l'action de la trypsine à la concentration de 60.000 unités par cc, et l'autre moitié à l'action d'une solution saline. L'action ciliaire déterminée par le transport sur l'épithélium de particules colorées, s'est

montrée indemne sur le côté soumis à l'action de la trypsine.

Les aérosols de trypsine ont donc paru sans nocivité à des doses de beaucoup supérieures à celles qui sont utiles à une action thérapeutique.

Tout était donc prêt pour des essais en clinique humaine.

-:-

- III -

TECHNIQUE ET POSOLOGIE

-:-

BIRON et CHOAY ont utilisé 250 milligrammes de trypsine dissoute dans 10 cm³ de la solution de phosphate tamponnée à pH 7, et à laquelle ils ajoutent au moment de l'emploi III à IV gouttes d'un broncho-dilatateur, en l'espèce une solution d'aleudrine à 1 pour 100. Ainsi est assurée la perméabilité bronchique, et le médicament rencontre de meilleures conditions de pénétration. On place la solution dans le générateur d'aérosols avec une pression de 900 grammes environ, et un débit de courant gazeux de l'ordre de 20 litres/minute. On nébulise par conséquent 10 cm³ de liquide dans l'heure.

BIRON a pratiqué une séance le matin et une séance le soir, à la dose de 5 cm³ de solution, ou 125 milligrammes de trypsine par séance. La solution doit être conservée entre les séances dans une glacière.

Il semble que les résultats obtenus par

deux séances quotidiennes sont aussi favorables que ceux assurés par des séances répétées toutes les trois heures avec seulement 3 cm³ de la solution tamponnée de phosphate contenant soixante milligrammes de trypsine.

UNGER avait d'abord utilisé la dose de 150.000 à 250.000 unités de trypsine, mais avait constaté un enrrouement fréquent. Il a alors abaissé la dose initiale à 75.000 unités dissoutes dans la solution phosphate tampon, 1,5 cc. La dose suivante, progressive, est de 100.000 unités dissoutes dans 2 cc de la solution tamponnée, puis on augmente encore à 125.000 unités dans 2,5 à 3 cc de solvant. UNGER a noté que 50.000 unités de trypsine dissoutes dans chaque centimètre cube de la solution tamponnée donnaient une excellente concentration pour l'utilisation clinique du produit.

Si des quantités plus fortes de produit sont dissoutes dans trop peu de solvant, la solution est épaisse, risque d'obstruer le tube de l'appareil et de provoquer plus fréquemment des incidents. Lorsque, comme dans les premiers cas traités par UNGER, de l'enrouement est apparu fréquemment avec une dose initiale de 125.000 unités ou davantage, il faut incriminer le rythme du débit, probablement trop rapide tandis que le lavage de bouche en fin de séance n'a pas été suffisamment soigneux. UNGER pratique les séances un jour sur deux ou trois, avec une quantité totale variant suivant les malades, de une à huit par série.

Cet auteur fait précéder l'inhalation d'aérosols par une prémédication :
0 cc,25 d'une solution d'adrénaline à 1

pour 1.000 avec 0,75 cc d'un antihistaminique soluble. Ces médicaments assurent la bronchodilatation, d'ailleurs aussi bien des bronches que des bronchioles, et l'anti-histaminique réduit la fréquence de l'enrouement et de la dyspnée. UNGER utilise le masque, et estime que la dose de 2,5 cc de solution de trypsine est administrée en quinze à vingt minutes, au rythme de 4-6 litres d'oxygène par minute.

En dehors de la méthode du masque, on peut également donner les aérosols de trypsine par la méthode directe avec oxygénation, la méthode directe avec air comprimé, la méthode directe utilisant la pompe à main, maniée par le malade lui-même ou par une autre personne.

Pour éviter toute irritation nasale ou buccale, on demande au malade d'inhaler par la bouche et d'expirer par le nez pendant l'administration d'aérosols, et, immédiatement après la fin de la séance, de souffler par le nez et de laver les cavités nasales et la bouche avec de l'eau, ensuite, de boire un verre d'eau.

LIMBER enfin, utilise le nébuliseur à masque tel qu'il est employé pour la pénicilline, et sous oxygénothérapie. La trypsine est dissoute dans la solution phosphatée tamponnée à pH 7,1, à la dose de 100.000 unités par cc de solvant. Le débit de l'oxygène doit être tel qu'un centimètre cube de solution de trypsine doit être aérosolisé en cinq à six minutes ; cinq à six litres d'oxygène sont généralement nécessaires par minute, bien que des variations puissent surgir d'un appareil à l'autre. Un débit trop rapide d'aérosols provoque de la toux et s'oppose à de bons résultats thérapeutiques. Un débit ralenti est efficace, mais perd du temps. Chaque

séance ne dépasse que rarement quinze minutes, car la toux avec expectoration commence généralement à ce moment.

LIMBER commence par la dose de 50.000 unités administrées lentement ; 24 heures plus tard, il donne une seconde dose mais cette fois de 100.000 unités. Après le troisième jour des doses quotidiennes de 200.000 unités sont généralement bien tolérées, car la tolérance est rapidement acquise. On a pu parfois donner des doses atteignant 800.000 unités sans incident, mais elles ne sont ni utiles ni recommandées en pratique courante.

Le traitement est quotidien, jusqu'à obtention des effets recherchés, c'est-à-dire nettoyage de l'arbre trachéobronchique : après quoi on peut espacer les séances si l'effet se maintient entre elles.

LIMBER a adopté une prémédication de 50 mg de chlorhydrate de diphenhydramine et de 0 g,6 d'acide acétylsalicylique vingt minutes avant le traitement, ce qui évite toute réaction.

Immédiatement après la séance, on vaporise un peu d'eau dans les cavités nasales afin d'enlever les grosses gouttes de trypsine qui y sont demeurées, et qui entraîneraient une sensation de légère brûlure.

LIMBER a également utilisé une méthode d'administration alternée, avec un tube buccal et un masque nasal. L'administration orale est plus économique, la méthode buccale demande moins la participation du malade.

LIMBER considère que les effets de l'aé-

rosolisation intra-trachéale de trypsine
peuvent être divisés en quatre groupes :

- les effets immédiats,
- les effets progressifs,
- les effets secondaires,
- les réactions nocives.

Nous allons envisager ces quatre réponses au traitement, puis nous exposerons les résultats obtenus dans le cas particulier de l'asthme bronchique.

- IV -

INDICATIONS ET RESULTATS

-:-

Selon LIMBER, les effets immédiats consistent en une congestion trachéobronchique s'installant peu après le début du traitement, et se manifestant par une augmentation de l'expectoration issue de cette région. La toux, l'activité de l'épithélium cilié en subissent le contre-coup. La durée de cette première phase est de six à huit heures ; LIMBER l'explique par deux facteurs probables :

- une stimulation directe des cellules tapissant les voies respiratoires avec sécrétion de liquide ;

- digestion du mucus déjà présent, avec réduction de la viscosité et amélioration de l'activité ciliaire.

Cette période de congestion s'accompagne d'un effet tussigène, surtout intense chez les malades à sécrétion bronchique importante. Cette toux ramène l'expectoration, et n'est pas particulièrement fatigante. Elle persiste pendant une à trois heures après la fin de la séance.

La fluidification de l'expectoration est surtout nette chez les malades ayant jusque là une sécrétion particulièrement épaisse; non seulement, elle est fluidifiée, mais encore de nombreux paquets de sécrétion sont détachés et peuvent être expulsés, avant même que l'effet trypsinique se soit produit.

Puis la toux diminue pendant deux ou trois heures à la suite du traitement, ceci correspondant vraisemblablement à l'évacuation de l'arbre trachéobronchique. Cet effet est surtout marqué chez les malades dont la toux était importante avant le traitement.

Les effets progressifs sont assez variables, car ils dépendent de la maladie traitée, du caractère de l'expectoration, et d'autres facteurs. Cependant, le plus souvent, ils se présentent comme suit :

- l'expectoration se modifie, en diminuant son volume quotidien si elle a été très importante ; cette diminution peut être extrême, spectaculaire. Si l'expectoration est purulente, on constate une diminution des éléments cellulaires et du pus, elle devient plus mince, plus claire. On a noté la disparition des bacilles chez les tuberculeux.

La croissance du tissu de granulation est accélérée au niveau d'éventuelles ulcérations de la muqueuse trachéale ou bronchique, ce qui a pu être constaté par bronchoscopie, et ce qui s'accorde à ce qui est observé au niveau des plaies périphériques traitées par les applications de trypsine. La capacité vitale est généralement augmentée , souvent modérément, parfois très largement, ce qui contribue au bien-être du malade, voire à sa guérison : les

meilleurs résultats dans ce sens ont été constatés dans les atélectasies et les bronchiectasies.

Les effets secondaires apparaissent après l'administration prolongée des aérosols de trypsine ; ils consistent en une reprise pondérale, une amélioration du sommeil, de l'appétit, une sensation de mieux-être. C'est surtout sur le sommeil que porte l'amélioration, lorsqu'il s'agit de malades toussant beaucoup la nuit. Ce besoin de tousser va en diminuant au fur et à mesure que l'arbre respiratoire se nettoie. L'appétit s'améliore lorsque le volume de l'expectoration diminue et que la sécrétion devient moins purulente. La sensation gustative est améliorée et le volume d'expectoration déglutie diminue.

Quant aux réactions défavorables, elles sont toujours bénignes, et sont notées dans environ 5 pour 100 des cas traités. Elles tendent d'ailleurs à diminuer puis à disparaître lors de la poursuite du traitement. Elles se manifestent surtout sous deux formes :

- la dyspnée,
- les frissons avec fièvre.

La dyspnée s'observe surtout chez les malades à faible capacité vitale, et apparaît à la fin du traitement, ou peu après elle. Elle est notée dans environ 2 pour 100 des cas traités et est rarement sévère. On la combattra rapidement par l'injection intra-veineuse de 25 milligrammes de chlorhydrate de diphénhydramine. Au cours du traitement, les malades acquièrent généralement une certaine tolérance à la trypsine, les réactions cessant spontanément après trois ou quatre séances.

En ce qui concerne le frisson avec fièvre, il apparaît de six à douze heures après la séance, et cède à un comprimé d'aspirine ; celui-ci peut être donné préventivement, quatre à cinq heures après la séance.

Enfin, on a signalé de l'enrouement, de l'irritation nasale et oculaire, toujours chez des malades qui n'avaient pas procédé à un lavage minutieux de la face, de la cavité buccale et des fosses nasales ; l'enrouement peut également être dû à une aérosolisation trop rapide, l'emploi de solutions trop concentrées, un équipement défectueux, en particulier dépourvu de tube en S qui supprime les grosses gouttes de la solution.

o
o o

Voyons maintenant comment a été traité un certain nombre d'asthmatiques, et avec quels résultats.

LIMBER et ses collaborateurs ont traité deux malades atteints d'asthme bronchique avec bronchiectasies et atélectasies post-opératoires dans un cas, asthme avec bronchiectasies et cardiopathie rhumatismale dans l'autre cas :

I.- Un malade de 59 ans présente des complications bronchiectasiques avec atélectasie post-opératoire ; il s'agit d'un sujet atteint d'asthme bronchique chronique. La température est élevée, la toux exténuante. On est amené à faire de l'oxygène pour soulager le malade.

C'est alors que l'on fait deux séances

d'aérosols de trypsine totalisant 400.000 unités, et faites à un jour d'intervalle.

Les résultats sont spectaculaires :

- sur les clichés thoraciques, les images se nettoient rapidement. La défervescence est atteinte en quelques jours, l'état général s'améliore, et la toux diminue très nettement.

2.- Un malade de 47 ans, est atteint d'asthme bronchique avec bronchiectasies et cardite rhumatismale. L'expectoration est abondante, purulente, manifestement infectée. La capacité vitale est réduite à 500 cm³. Ce malade, très dyspnéique, est mis à un traitement digitalique intensif.

On tente treize séances d'aérosols de trypsine, avec un total de 1.175.000 unités. Ces séances sont étalées sur deux mois et demi. On assiste à une rapide régression de la toux, à une diminution de la dyspnée. Dès le cinquième jour la capacité vitale est remontée à 1400 cm³. Le malade peut se lever le cinquième jour et a actuellement repris une vie normalement active.

o
o o

UNGER et UNGER ont traité par les aérosols de trypsine 19 bronchiectasiques avec ou sans asthme, avec un excellent résultat chez quatorze d'entre eux après deux à huit séances soit une dose globale de 200.000 unités à 2.000.000.000 d'unités.

En particulier, l'expectoration s'est fluidifiée, et les râles ont disparu à l'auscultation. Il semble que les meilleurs résultats aient été obtenus chez les malades présentant les expectorations les plus abondantes et les plus épaisses ; ce qui se comprend d'une part parce que ces caractères impliquent une certaine gravité de l'état endobronchique, d'autre part, parce que ce sont précisément sur ces éléments de gravité qu'agissent les aérosols de trypsine.

Onze malades de UNGER & UNGER étaient atteints d'asthme bronchique compliqué de bronchite infectée ou de pneumonie ; les résultats furent excellents dans sept cas. L'élément infectieux fut rapidement atténué, alors que l'asthme bronchique lui-même n'était pas aussi nettement influencé.

Dans quatre cas d'asthme bronchique paroxystique, par contre, les aérosols de trypsine ont donné d'excellents résultats. Chez un des ces malades, le traitement a été renouvelé à une seconde hospitalisation.

De bons résultats ont été obtenus chez un cinquième asthmatique.

Enfin, dans deux cas, l'asthme bronchique paroxystique n'a pas été influencé par l'aérosolthérapie.

On peut cependant dire que les résultats de la trypsine en aérosols ont été bons dans les cas d'asthme bronchique paroxystique, en tout cas nettement supérieurs à ce qu'ils ont été dans les formes d'asthme bronchique chronique associé à un emphysème plus ou moins important ; dans ces dernières indications, on peut dire que les résultats ont été médiocres. Car dans les

formes chroniques, dont UNGER & UNGER ont traité 31 cas, cinq seulement ont tiré un excellent bénéfice des aérosols de trypsine, neuf en ont eu une nette amélioration, mais 17 n'ont pas été influencés.

Voici par exemple une femme de 44 ans, hospitalisée avec le diagnostic d'asthme bronchique paroxystique. Elle est soumise à quatre inhalations d'aérosols de trypsine à raison de 250.000 unités chacune. Après chaque séance, elle expectore plusieurs bouchons muqueux, et l'état clinique s'améliore chaque jour.

Après la première séance d'aérosols, une éruption transitoire apparaît, de siège péri buccal.

Elle revient trois mois plus tard et est soumise à un nouveau traitement d'aérosols de trypsine, avec les mêmes excellents résultats.

En somme, dans la série de UNGER & UNGER nous trouvons :

- onze cas d'asthme bronchique avec bronchite ou pneumonie infectieuse : les résultats sont :

- 7 fois excellents,
- 4 fois bons,
- pas d'échecs.

- sept cas d'asthme bronchique paroxystique, avec :

- 4 excellents résultats,
- 1 bon résultat,
- 2 échecs.

- trente et un cas d'asthme bronchique chronique avec emphyème :

- 5 excellents résultats,
- 9 bons résultats,
- 17 échecs.

o
o o

BIRON et CHOAY ont publié successivement deux statistiques d'obstructions bronchiques non tuberculeuses traitées par les aérosols de trypsine.

Dans cette statistique, nous relevons :

- onze cas d'asthme bronchique compliqué de bronchite infectieuse, avec huit excellents résultats ;
- vingt et un cas d'asthme bronchique paroxystique avec : douze excellents résultats,
trois bons résultats,
six absences de résultats

Ces résultats - et ces échecs - ont fait suite à un traitement biquotidien de 125 mg de trypsine par séance. Le traitement, qui a paru réaliser "une véritable broncho-aspiration chimique" est un moyen efficace et non dangereux d'assurer un nettoyage rapide des bronchorrhées purulentes et permet d'en éloigner considérablement les menaces de complications tardives.

La seconde statistique toute récente de BIRON et CHOAY porte sur 312 malades traités par l'inhalation à embout buccal, ce qui évite l'expiration par le nez dont la muqueuse est facilement irritée. La peau du visage, et en particulier chez les malades qui nous occupent, les asthmatiques,

est susceptible d'être sensibilisée aux protéines, ce qui entraîne l'apparition d'une petite éruption érythémateuse sur la zone de la face circonscrite par le masque inhalateur (BIRON & CHOAY). Les antihistaminiques seront donc utilisés chez les asthmatiques, à titre préventif ou curatif.

Cent douze cas d'asthme bronchique compliqué de bronchite infectieuse ont été traités par les aérosols de trypsine. Les résultats ont été :

- excellents dans quatre vingts cas,
- insuffisants ou nuls dans trente deux cas,

Par ailleurs, soixante trois cas d'asthme bronchique paroxystique ont été ainsi traités, avec :

- des résultats excellents dans trente six cas,
- des résultats bons dans onze cas,
- des résultats nuls dans seize cas.

Chez l'asthmatique ainsi traité, on a pu, exceptionnellement d'ailleurs, observer une intolérance trachéobronchique vraie. Il est rare d'ailleurs qu'elle atteigne un degré de gravité suffisant pour commander la suspension du traitement.

Ici encore, les antihistaminiques de synthèse devront être donnés, soit préventivement, soit curativement.

Ils sont toujours efficaces, et permettent de poursuivre le traitement sans incidents.

En somme, l'indication du traitement par

les aérosols de trypsine est fondée chaque fois qu'il existe une hypersécrétion bronchique, qu'elle soit ou non expectorée. C'est pourquoi l'asthme dit sec ne relève pas de cette thérapeutique, qu'il s'agisse de traiter l'accès aigu, ou de modifier l'évolution chronique de la maladie. Les aérosols de trypsine sont à ce point contre-indiqués dans ces asthmes secs, que leur application à contre-temps a pu déclencher la crise d'asthme.

Par contre, tout asthme se compliquant d'une bronchorrhée importante, avec bouchons muqueux ou même purulents déterminant des accidents d'obstruction bronchique, va, au contraire, offrir une excellente indication aux applications d'aérosols. Celles-ci agissent, il faut le souligner, sur la bronchorrhée, et non sur l'élément spasmogène, asthmatique proprement dit. Mais comme on admet de plus en plus que l'hypersécrétion endobronchique détermine localement des incitations réflexes qui sont rendues responsables au moins dans une certaine mesure, des faits de bronchospasme, on comprend que le nettoyage du conduit par cette méthode assure une perméabilité bronchique favorable à la disparition des accès asthmatiques. Ce qui n'empêche évidemment pas d'agir sur les causes neurosécrétoires de la bronchorrhée. Les aérosols de trypsine réalisent en somme, sous une forme élégante, plus simple, plus facile, mieux tolérée, et plus efficace, une broncho-aspiration qui, on le sait, peut devenir nécessaire en cas de bronchorrhée abondante, mais qui, chez l'asthmatique, du fait même du terrain sur lequel la maladie évolue, comporte des risques qui en retiennent souvent la mise en oeuvre.

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I.- Dans certains asthmes, la bronchorrhée est extrêmement importante, entraînant une toux harassante, avec insomnie et fatigue, une expectoration abondante et parfois difficile à extérioriser. L'état général décline, par manque de sommeil et d'appétit. Enfin l'élément infectieux est grandement favorisé par cette stase endobronchique, et il n'est pas rare de voir survenir des accidents de bronchite et pneumonie infectieuses, des bronchiectasies purulentes, des atélectasies. On a donc cherché à rendre ces sécrétions plus fluides, plus faciles à expectorer, ou aussi à en tarir la formation.

II.- Or, depuis quelques années, on dispose d'un enzyme protéolytique, la trypsine, utilisée localement sur certaines plaies superficielles, mais surtout dans des cavités fermées en particulier en chirurgie pulmonaire.

III.- Pour mieux agir sur la muqueuse trachéobronchique, on a pensé intro-

duire la trypsine sous forme d'aérosols. Cette méthode a été utilisée avec succès dans un certain nombre d'obstructions bronchiques, tuberculeuses et non tuberculeuses. Elle vient d'être appliquée à une série d'asthmes paroxystiques, compliqués d'emphysème, de bronchite suppurée ; les résultats ont été très nets dans une forte proportion des cas, l'enzyme agissant sur l'hypersécrétion bronchique, et non pas directement sur l'asthme lui-même. Dans les formes sèches, en effet, la méthode échoue, et peut même aggraver le malade en déclenchant une crise.

IV.- Avec les aérosols de trypsine, on dispose donc d'une méthode élégante de broncho-aspiration chimique qui soulage le malade, permet d'éviter ou de retarder et les crises aiguës, et les complications de l'asthme. Bien indiquée et bien réalisée, c'est là une méthode précieuse à ne pas négliger dans l'asthme bronchique paroxystique et dans les formes compliquées de bronchite infectieuse.

--

Vu :
Le Président :
signé : MOUQUIN

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : JEAN SARRAILH.

- VI -

INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

-:-

A. BIRON, L. CHOAY

Traitement des obstructions bronchiques non tuberculeuses par des aérosols de trypsine

Presse Médicale LXII p. 719 8 mai 1954

A. BIRON, L. CHOAY

Quelques données pratiques sur une expérimentation personnelle d'aérosolthérapie par la trypsine. Présentation de 312 malades

Presse Médicale LXIII p. 1007-1008
2 juillet 1955

Ph. DESFOSSES

Utilisation thérapeutique du pouvoir protéolytique de la trypsine.

Presse Méd. LX p. 335 8 mars 1952

P. FREOUR

Pour de nouvelles indications de la trypsine en thérapeutique

Journal Méd. Bordeaux CXXX p. 903
1953

C.R. LIMBER, H.G. REISER, L.C. ROETTIG

Enzymatic lysis of respiratory secretions by aerosol trypsin

Journal Am. Med. Assoc. CXLIX p.816-
821 28 juin 1952

L.C. ROETTIG, H.G. REISER, W. HABEET,
L. MARK

The use of trypsin in chest diseases
Dis. of the Chest XXI p. 245-259 mars
1952

L. UNGER

On use of trypsin in bronchial asthma
and related chest diseases
Letters of the International Correspondance
Society of Allergists Columbus Ohio
1952 series 15 p. 25

L. UNGER, A. H. UNGER

Use of tryptar in bronchial asthma
and other respiratory conditions
Annals of Allergy XI p. 494 1953

L. UNGER, A.H. UNGER

Trypsin inhalations in respiratory
conditions with thick sputum
Journ. Am. Med. Assoc. CLII p. 1109-
1113, 18 juillet 1953.

TABLE DES MATIERES

- :-

	Pages
I.- Introduction	13
II.- La trypsine	16
III.- Technique et posologie	23
IV.- Indications et résultats	28
V.- Conclusions	38
VI.- Indications bibliographiques	40

- :-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

--

